

**ANTIKÖRPER GEGEN DAS CYTOMEGALIE-VIRUS
NACH BLUTTRANSFUSIONEN**

Alexander Frankenberg

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551905_0067

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr.med.K.Betke

ANTIKÖRPER GEGEN DAS CYTOMEGALIE - VIRUS
NACH BLUTTRANSFUSIONEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alexander Frankenberger

aus

Garmisch-Partenkirchen

1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München:

Berichterstatter: Prof.Dr.med.O.Goetz

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med.K.Betke

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.7.1975



ANTIKÖRPER GEGEN DAS CYTOMEGALIE - VIRUS

NACH BLUTTRANSFUSIONEN

Inhaltsverzeichnis

Einleitung Seite 1

Krankengut, Material und Methoden Seite 3

Ergebnisse Seite 7

Diskussion Seite 13

Zusammenfassung Seite 18

Literaturverzeichnis Seite 19

Einleitung

Im Jahre 1960 berichteten Kreel et al. (14) über ein Syndrom mit Fieber, Splenomegalie und atypischen Lymphozyten, das 2 - 7 Wochen nach einer offenen Herzoperation mit extrakorporalem Kreislauf (EKK) auftrat. Dieses Syndrom nannten sie " Postperfusions - Syndrom " (PPS).

Andere Autoren bestätigten die Ergebnisse von Kreel et al. und machten ein noch nicht identifiziertes Virus für dieses Krankheitsbild verantwortlich (8, 10, 20, 23, 24, 28).

Holswade et al. (8) und Kääriäinen et al. (9) isolierten Cytomegalie - Viren (CMV) aus dem Urin eines Patienten, der am PPS erkrankte.

Weitere Zusammenhänge des CMV mit dem PPS wurden darauf von anderen Autoren beschrieben (1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 12, 15, 16, 19, 21, 22).

Gerber et al. (6) und Henle et al. (7) nannten das Epstein - Barr - Virus (EBV), Kahn et al. (10) das Parainfluenza - Virus als weiteren Erreger. In den meisten Fällen liegt dem PPS eine Infektion mit dem CMV zugrunde, das wie das EBV zu den Viren der Herpes - Gruppe zählt.

Serologisch lassen sich vier CMV - Stämme unter -

scheiden : Stamm Davis, Stamm AD 169, Stamm Esp, Stamm Kerr. Alle CMV - Stämme bilden gemeinsame komplementbindende Antikörper.

Die CMV - Infektionen können außer als PPS unter dem Bild einer infektiösen Mononukleose oder als Hepatitis in Erscheinung treten. Die häufigste Verlaufsform ist jedoch die latente Infektion.

Diese hier vorgelegte Untersuchung soll die Häufigkeit der CMV - Infektionen bei Herzpatienten des Münchner Raumes und ihre Auswirkungen auf den postoperativen Krankheitsverlauf zeigen.

Krankengut, Material und Methoden

Patienten : In unserer Arbeit untersuchten wir 84 Patienten der herzchirurgischen Abteilung der chirurgischen Universitätsklinik München auf komplementbindende Antikörper gegen das CMV. Die Patienten wurden alle einer offenen Herzoperation mit extrakorporalem Kreislauf unterzogen. Die Operationen wurden in der Zeit vom November 1968 - Februar 1971 und vom Juni 1973 - August 1973 durchgeführt. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 16,2 Jahre. Die Altersverteilung ist aus Tabelle 1 ersichtlich.

70 Patienten wurden an angeborenen und 14 Patienten an erworbenen Vitien operiert (Tabelle 2).

Alter	Anzahl
0 - 6 Jahre	13
7 - 10	36
11 - 20	15
älter	20
gesamt	84
Tabelle 1 :	

Altersverteilung

Art des Vitiums	Anzahl
Vorhofseptumdefekt	21
Ventrikelseptumdefekt	16
Fallot - Tetralogie	28
Aortenvitium	4
Mitralvitium	7
Pulmonalstenose	4
andere	4
gesamt	84

Tabelle 2 : Häufigkeit der Vitien

Seren : Wir testeten 310 Seren der 84 Patienten
mit der Komplementbindungsreaktion (KBR).

Bei 83 Patienten wurden vor und nach der Operation Blutproben abgenommen. Bei einem Patienten war zwar eine Blutentnahme vor der Operation nicht möglich, jedoch führten wir mehrmals nach der Operation Komplementbindungsreaktionen und Virusisolierungen durch.

Die Blutentnahmen nach der Operation erfolgten bei 56 Patienten in der 1., 2. und 3. Woche, bei 27 Patienten in der 1. und 3. Woche. Die Seren eines Patienten stammten aus der 2., 10., 12., 14. und 17. Woche nach der Operation. Nach der Gewinnung bewahrten wir die Seren bei -20°C bis zur Verarbeitung auf. Die Testung der Seren eines Patienten erfolgte zur gleichen Zeit und im gleichen Ansatz.

Komplementbindungsreaktion : Wir titrierten die
Serumantikörper mit
der Komplementbindungsreaktion nach der Standardmethode mit der Mikrotiterausstattung von Cooke Engineering Comp. aus. Die Serumproben verdünnten wir mit Puffer in Potenzen von zwei und testeten sie mit zwei Komplement- und Antigen-einheiten und mit 1,5 % - iger Hammelerythrozytensuspension im hämolytischen System. Das Antigen des Virusstammes Davis lieferte uns die Firma Behring. Es wurde nach Krech (13) durch alkalische Extraktion gewonnen.

Die Komplementbindung erfolgte bei 4°C über Nacht. Ein bekanntes positives und negatives Serum liefen zur Kontrolle in jedem Versuchsansatz mit. Außerdem überprüften wir alle Seren auf antikomplementäre Aktivität. Serumtiter $\geq 1 : 4$ werteten wir als positiv. Schwankungen des Antikörpertiters um eine Stufe liegen in der Fehlerbreite der Methode und wurden daher nicht als Anstieg gewertet.

Urinproben : Der Urin wurde als Mittelstrahlurin in sterilen Gläsern aufgefangen, die Antibiotikallösungen enthielten (500 E/ml Penicillin, 100 μ g/ml Streptomycin und 50 μ g/ml Gentamycin). Die Urinproben gelangten nach der Abnahme sofort zur Verarbeitung.

Gewebekulturen : In allen Gewebekulturen verwendeten wir menschliche Fibroblasten, die wir aus einer embryonalen Lunge in unserem Labor gezüchtet hatten. Als Wachstumsmedium diente Eagle's Basalmedium (Firma Serva, Heidelberg) mit 10 % Kälberserum und Antibiotika (100 E/ml Penicillin, 100 μ g/ml Streptomycin und 50 μ g/ml Gentamycin). Beim Erhaltungsmedium reduzierten wir das Kälberserum auf 2 %.

Virusisolierungen : Wir zentrifugierten die Urinproben 15 Minuten lang bei 2500 UDM, schwemmten das Sediment in 2 ml des Überstandes auf und verimpften je 0,2 ml dieser Suspension auf 5 - 6 Fibroblastenröhrchen. Nach zweistündiger Adsorption bei 37°C gaben wir das Erhaltungsmedium zu. Alle Kulturen wurden bei 37°C bebrütet. Die Beobachtungszeit betrug 30 - 60 Tage. Der erste Wechsel des Mediums erfolgte nach 24 Stunden um toxische Effekte zu vermeiden, dann einmal pro Woche.

Zur Virusidentifikation dienten folgende Kriterien :

- 1) Der typische zytopathogene Effekt und der Nachweis von typischen Riesenzellen mit Kerneinschlüssen in der Gewebekultur.
- 2) Das Ausbleiben des zytopathogenen Effektes in Kulturen von Hela - und Affennierenzellen.
- 3) Mehrere erfolgreiche Subpassagen auf frischen Fibroblastenkulturen.
- 4) Die serologische Identifizierung des isolierten Virus durch die KBR. Es wurde nach mehreren Subpassagen aus den infizierten Kulturen ein komplementbindendes Antigen hergestellt und gegen ein bekanntes hochtitriges Serum ausgetestet.

Ergebnisse

Mit einer Ausnahme untersuchten wir unsere 84 Patienten vor und nach der Operation auf komplementbindende Antikörper gegen das CMV.

Der Antikörpertiter war vor der Operation bei 66 Patienten (79 %) $\leq 1 : 4$ (seronegativ) und bei 17 Patienten (21 %) $\geq 1 : 4$ (seropositiv).

Wir teilten die Patienten nach dem Verlauf des postoperativen Antikörpertiters in drei Gruppen ein :

Gruppe 1 : (Tabelle 3)

68 Patienten (81 %) zeigten nach der Operation keine Titerveränderungen. (Hierzu zählen auch die Patienten, deren Antikörpertiter nur um eine Stufe angestiegen ist.)

Von diesen 68 Patienten waren 53 (63 %) vor der Operation seronegativ und 15 (23 %) seropositiv im Sinne der oben gegebenen Definition.

Gruppe 2 : (Tabelle 4)

6 Patienten (7 %), die vor der Operation seronegativ waren, zeigten in der ersten postoperativen Woche Titeranstiege auf $1 : 8$. In der dritten Woche fiel der Titer wieder auf $1 : 4$ ab.

Tabelle 3

Zahl der Patienten	AK-Titer vor Op.	nach Op.	1.	2.	3. Woche
49	< 1:4		< 1:4	< 1:4	< 1:4
4	< 1:4		1:4	1:4	1:4
5	1:8		1:8		1:8
1	1:8		1:8		1:16
2	1:8		1:4		1:16
1	1:8		1:16		1:16
4	1:16		1:16		1:16
1	1:16		1:8		1:16
1	1:32		1:32		1:32
68	gesamt				

Tabelle 3 : Patienten der Gruppe 1 ohne Veränderungen
des präoperativen Antikörpertiters

Tabelle 4

Zahl der Patienten	AK - Titer vor Op.	nach Op.	1.	2.	3. Woche
5	< 1:4		1:8		1:4
1	< 1:4		1:8	1:8	1:4
6	gesamt				

Tabelle 4 : Patienten mit kurzfristigem Titeranstieg,
Gruppe 2

Gruppe 3 : (Tabelle 5)

Bei 10 Patienten (12 %) trat nach der Operation ein

Anstieg des Antikörpertiters um mehr als eine Stufe auf. 7 Patienten dieser Gruppe waren vor der Operation seronegativ. 2 Patienten besaßen bereits Antikörper gegen das CMV : Patient Nr. 8 : 1:4

Patient Nr. 9 : 1:32

Bei einem Patienten konnten wir, wie schon erwähnt, kein Blut vor der Operation bekommen.

Bei 8 Patienten erreichte der Titer eine Höhe von 1:16. Der höchste Antikörpertiter in dieser Gruppe war 1:128. Er wurde bei Patient Nr. 10 in der 10. postoperativen Woche festgestellt.

Bei 5 Patienten der Gruppe 3 führten wir Virusisolierungen aus dem Urin durch. Es gelang uns nur bei Patient Nr. 10 eine Virusausscheidung festzustellen. Sie begann in der 7. Woche nach der Operation. Ein positives Ergebnis zeigten auch die Kulturen des Urins der 12., 14. und 16. Woche (Tabelle 6).

Tabelle 5

Patient Nr.	AK-Titer		(Wochen)						
	vor Op.	nach Op.	1.	2.	3.	10.	12.	14.	17.
1	1:4	1:4	1:8	1:16	---	---	---	---	---
2	1:4	1:4	---	1:16	---	---	---	---	---
3	1:4	1:8	---	1:16	---	---	---	---	---
4	1:4	1:8	---	1:16	---	---	---	---	---
5	1:4	1:16	---	1:16	---	---	---	---	---
6	1:4	1:16	---	1:16	---	---	---	---	---
7	1:4	1:16	---	1:16	---	---	---	---	---
8	1:4	1:16	1:16	1:16	---	---	---	---	---
9	1:32	1:128	---	1:64	---	---	---	---	---
10	---	---	1:8	---	1:128	1:32	1:32	1:32	1:32

Tabelle 5 : Patienten der Gruppe 3 mit Anstieg des
Antikörpertiters

Tabelle 6

Wochen nach der Operation	7.	12.	14.	16.
Ergebnis der Urinkultur	(+)	(+)	(+)	(+)

Tabelle 6 : Virusausscheidung bei Patient Nr. 10 aus
Tabelle 5

Krankheitssymptome bei den Patienten der Gruppe 3 :

7 der 10 Patienten zeigten keine Krankheitssymptome und erholten sich rasch von dem operativen Eingriff.

Drei Patienten erkrankten während des Klinikaufenthaltes :

Patient Nr. 6 entwickelte 5 Wochen nach der Operation einen Temperaturanstieg auf $38 - 39^{\circ}\text{C}$, der eine Woche lang anhielt.

Patient Nr. 4 starb zwei Monate nach der Operation an den Folgen einer Pneumonie.

Patient Nr. 10 erkrankte an einer Hepatitis.

Krankheitsverlauf : In der zweiten Woche nach der Operation erhöhte sich die Temperatur auf 38°C . Ende der zweiten Woche trat ein Ikterus mit einem Gesamtbilirubinwert von $9,0 \text{ mg } \%$ auf. Die Leber war 4 cm unter dem Rippenbogen zu tasten. Die Serumtransaminasen SGOT/SGPT waren auf 1040/528 E erhöht. In der dritten Woche normalisierte sich die Temperatur, der Bilirubinwert fiel auf $5 \text{ mg } \%$, die Transaminasen auf 114/170 E. In der 7. Woche hatten sich alle Werte wieder normalisiert.

Die Serumantikörper gegen das CMV lagen in der zweiten Woche bei 1:8, in der 10. Woche bei 1:128 und von der 12. bis zur 17. Woche bei 1:32. Eine Virusausscheidung konnten wir von der 7. bis zur 16. Woche feststellen (Tabelle 5 und 6).

Alle Patienten der Gruppe 3 erhielten während der Operation mehr als eine Blutkonserve, drei Patienten

zusätzlich Frischblut transfundiert (Tabelle 7).

Tabelle 7		
Patient Nr.	Blutmenge (ml)	Frischblut (ml)
1	2000	----
2	7500	----
3	1500	----
4	4500	3000
5	2500	500
6	1500	----
7	8000	----
8	4500	2500
9	10250	----
10	2000	----

Tabelle 7 : Patienten der Gruppe 3 und transfundierte
Blutmengen

Diskussion

Von den 84 Patienten unserer Untersuchung besaßen 79 % vor der Operation keine Antikörper gegen das CMV, 21 % waren seropositiv.

Vergleichen wir diese Zahlen mit den Ergebnissen anderer Autoren, so ergeben sich folgende Differenzen :

Caul et al. (2) fanden bei 55 Patienten in 64 % und Henle et al. (7) bei 152 Patienten in 59 % der Fälle positive präoperative Antikörpertiter gegen das CMV.

Wir führen diese Unterschiede darauf zurück, daß unser Patientengut zum größten Teil aus Klein - und Schulkindern bestand. 76 % unserer Patienten waren jünger als 20 Jahre (Tabelle 1, Seite 3), das Durchschnittsalter betrug 16,2 Jahre.

In den Untersuchungen von Caul et al. und Henle et al. waren 57 bzw. 84 % der Patienten älter als 20 Jahre. Die Durchseuchung der Bevölkerung mit dem CMV liegt in unseren Breiten im Alter von 16 Jahren bei 20 - 30 %, während sie im Alter von 25 - 30 Jahren bereits 50 - 60 % beträgt (25).

Die 68 Patienten der Gruppe 1 (81 %) zeigten während der Untersuchung einen konstanten Antikörpertiter (Tabelle 3, Seite 8).

Eine Übertragung des CMV oder von CMV - Antikörpern durch die Bluttransfusionen während der Operation

läßt sich bei diesen Patienten wahrscheinlich ausschließen.

Die 6 Patienten der Gruppe 2 (7 %) waren vor der Operation seronegativ (Tabelle 4, Seite 8).

Den kurzzeitigen postoperativen Titeranstieg, der von einem schnellen Titerabfall gefolgt war, deuteten wir als passive Antikörperübertragung. Der schnelle Titerabfall nach drei Wochen ist durch die Halbwertszeit der passiv übertragenen Antikörper von 13 - 20 Tagen zu erklären (3).

Bei 10 Patienten der Gruppe 3 (12 %) nehmen wir eine Übertragung des CMV durch die Bluttransfusionen während der Operation an (Tabelle 5, Seite 10).

Bei zwei dieser Patienten fanden wir präoperative Antikörper gegen das CMV :

Den Titeranstieg bei diesen Patienten erklären wir uns durch einen Booster - Effekt nach erneutem CMV - Antigenkontakt. Die Aktivierung einer bisher latenten Infektion durch den Operationsstress oder die Veränderung der Immunlage des Patienten durch den EKK ist ebenfalls als Ursache zu diskutieren (17, 19).

Den Titeranstieg der anderen 8 Patienten interpretieren wir als Erstinfektion mit dem CMV.

Die Anzahl der Patienten mit postoperativem Titeranstieg ist in unserer Untersuchung mit 12 % der Patienten,

verglichen mit Ergebnissen anderer Arbeiten, gering :
Caul et al. berichten bei 38 % ihrer 55 Patienten und
Henle et al. bei 35 % ihrer 152 Patienten von postopera-
tiven Titeranstiegen.

Nicht alle Patienten dieser Untersuchungen wurden in
regelmäßigen Zeitabständen wegen des Antikörperanstieges
kontrolliert. Die Blutentnahmen bei einigen Patienten
der Untersuchung von Caul et al. erfolgten 8 - 10 Wochen
nach der Operation ohne Zwischenkontrollen. Henle et al.
sammelten die Blutproben zwischen 2 - 4 und 5 - 16 Wochen
nach der Operation. Es besteht daher die Möglichkeit, daß
ein Teil der Titeranstiege durch postoperative Infektionen
bewirkt wurde.

Das Alter der Patienten und die Art des Vitiums
hatten in unserer Untersuchung keinen Einfluß auf den
Anstieg des Serumantikörpertiters.

Die Transfusion größerer Blutmengen, wie das bei
Operationen mit EKK notwendig ist, hat eine große Bedeutung
für die Entstehung von CMV - Infektionen (1, 2, 7, 9, 21,
26). In unserer Arbeit berücksichtigten wir deshalb nur
Patienten, die unter diesen Bedingungen operiert wurden.
Wir beobachteten nur bei den Patienten Titeranstiege, die
1500 ml und mehr Blut erhielten. Caul et al. berichten

schon bei Blutmengen ab 1 "pint" (= 568 ml) von Titeranstiegen. Eine Abhängigkeit der Patientenzahl mit Serokonversion von der Anzahl der Blutkonserven konnten auch Prince et al. (21) feststellen. 7 % der Patienten, die nur eine Blutkonserve und 21 % der Patienten, die eine größere Anzahl erhielten, reagierten mit einem Titeranstieg. Die Rolle des transfundierten Blutes für den Anstieg des Antikörpertiters müßte durch zusätzliche Untersuchungen des Spenderblutes auf CMV - Antikörper geklärt werden. Das war in unserer Arbeit aus technischen Gründen nicht möglich. Luthardt et al. (18) führten bei Blutaustauschtransfusionen von Neugeborenen eine Untersuchung des Spender - und Empfängerblutes auf CMV - Antikörper durch. Sie beobachteten bei Transfusionen von seropositiven Konserven auf seronegative Empfänger in der Hälfte der Fälle Anstiege des Antikörpertiters. Die Wahrscheinlichkeit eine CMV - Infektion zu übertragen steigt nach diesen Ergebnissen mit der Anzahl der Blutkonserven und der Blutspender.

Wir verfolgten den Krankheitsverlauf der Patienten mit postoperativem Titeranstieg auf Symptome einer CMV - Infektion. Bei 9 unserer 10 Patienten blieben die CMV - Infektionen latent. Die Hepatitis eines Patienten ist unserer Meinung nach durch das CMV entstanden. Das CMV

neigt als Virus der Herpès - Gruppe zu latenten Infektionen. Auch Caul et al. und Henle et al. kamen zu diesem Ergebnis. In beiden Arbeiten wurde von je vier Fällen berichtet, die neben dem Titeranstieg auch Symptome einer CMV - Infektion zeigten. Ein Patient aus der Untersuchung von Caul et al. erkrankte ebenfalls an einer Hepatitis.

Die Bluttransfusionen während Herzoperationen mit EKK können zur Übertragung des CMV führen. Dabei spielt die Menge des Übertragenen Blutes eine entscheidende Rolle. Die meisten Infektionen verlaufen latent und nur selten als PPS oder Hepatitis.

Die CMV - Infektionen nach offenen Herzoperationen mit EKK stellen nach unserer Meinung in der Abwägung der Operationsindikation bei Herzpatienten kein Risiko von Gewicht dar.

Zusammenfassung

Wir untersuchten 84 Patienten auf Antikörper gegen das CMV und auf klinische Symptome einer CMV - Infektion. Die Patienten wurden alle einer offenen Herzoperation mit extrakorporalem Kreislauf unterzogen und erhielten dabei mehrere Blutkonserven.

Bei 12 % der Patienten stellten wir einen postoperativen Anstieg des CMV - Serumantikörpertiters fest. Einer dieser Patienten zeigte Symptome einer Hepatitis, die wir auf eine CMV - Infektion zurückführten.

Bei 7 % der Patienten nahmen wir eine passive Antikörperübertragung durch die Bluttransfusionen an.

81 % der Patienten zeigten keine Veränderungen des CMV - Antikörpertiters.

Die Übertragung des CMV durch Bluttransfusionen, während einer offenen Herzoperation mit EKK, ist nach unseren Untersuchungen für die Abwägung der Operationsindikation nur von untergeordneter Bedeutung.

Literaturverzeichnis

- 1) Armstrong, D., Ely, M., Steger, L. :
Post Transfusion Cytomegaloviremia and Persistence of
Cytomegalovirus in Blood.
Infect. a. Immunity Vol.3, No.1, 159-163 (1971)
- 2) Caul, E.O., Clarke, S.K.P., Mott, M.G., Perham, T.G.M.,
Wilson, R.S.E. :
Cytomegalovirus Infection after Open Heart Surgery.
The Lancet, April 17, 777-781 (1971)
- 3) Dixon, F.J., Talmage, D.W., Maurer, P.H., Deichmüller, M. :
The Half - Life of Homologous γ - Globulin (Antibody)
in Several Species.
J.Exp.Med. 96, 313 (1952)
- 4) Embil, J.A., Folkins, D.F., Halclane, E.V., v.Roogen, C. :
Cytomegalovirus Infection Following Extracorporeal
Circulation in Children.
The Lancet 1, 1151-1155 (1968)
- 5) Foster, K.M., Jack, J. :
A Prospective Study of the Role of Cytomegalovirus in
Post Transfusion Syndrome.
New Engl.J.Med. Vol. 280, No.24, 1311-1315 (1969)
- 6) Gerber, P., Walsh, J.H., Rosenblum, E.N., Purcell, R.H. :
Association of Epstein - Barr Virus Infection with the
Postperfusion Syndrome.
The Lancet 1, 593-596 (1969)

- 7) Henle, W., Henle, G., Scriba, M., Joyner, R.C.,
Harrison, F.S., v.Essen, R., Paloheimo, J., Klemola, E.:
Antibody Responses to the Epstein-Barr Virus after
Open heart Surgery.
New Engl.J.Med. 282, 1068-1074 (1970)
- 8) Holswade, G.R. Engle, M.A., Redo, S.F., Goldsmith, E.J.,
Barondess, J.A.: Development of Viral Diseases and
Viral Disease-Like Syndrome after Transfusion.
Circulation 27, 812-815 (1963)
- 9) Kääriäinen, L., Klemola, E., Paloheimo, J.:
Rise of Cytomegalovirus Antibodies in Infectious
Mononucleosis-Like Syndrome after Transfusion.
Brit.Med.J. 1, 1270-1272 (1966)
- 10) Kahn, D.R.: Pathogenesis of Postcardiotomy Syndrome.
J.Thor.& Cardiovasc.Surg. 54, 682-687 (1967)
- 11) Kantor, G.L., Goldberg, L.S., Johnson, B.L., Derechin, M.,
v.Barnett, E.: Immunologic Abnormalities Induced by
Postperfusion Cytomegalovirus Infection.
Am.Ann.Int.Med. Vol 73, 553-550 (1970)
- 12) Kantor, G.L., Johnson, B.L. : Cytomegalovirus Infection
Associated with Cardiopulmonary Bypass.
Arch.Int.Med. Vol.125, 488-492 (1970)
- 13) Krech, U., Jung, M. Jung, F., Singeisen, C. :
Virologische u. klinische Untersuchungen bei kindlichen
u. postnatalen Zytomegalien.
Schweiz.med.Wschr. 98, 1459 (1968)

- 14) Kreel, I., Zaroff, L.I., Cauter, J.W., Krasna, J.,
Baronowsky, I.D. :
Syndrome Following Total Body Perfusion.
Surg.Gynec & Obst. 111, 317-321 (1960)
- 15) Lang, D.L., Hanshaw, J.B. :
Cytomegalovirus Infection and the Postperfusion Syndrome.
New Engl.J.Med. Vol.280 No.21, 1145-1149 (1969)
- 16) Lang, D.L., Scolnick, E.M., Willerson, J.T. :
Association of Cytomegalovirus Infection with the
Postperfusion Syndrome.
New Engl.Med. Vol.278, 1147-1149 (1968)
- 17) Lundstrom, M. :
Effect of Extracorporeal Circulation on Reticuloendo-
thelial Function.
Arch.Surg. 97, 330-335 (1968)
- 18) Luthardt, T., Siebert, H., Lösel, I., Quevedo, M.,
Todt, R. :
Zytomegalievirus - Infektionen bei Kindern mit Blut-
austauschtransfusionen im Neugeborenenalter.
Klin. Wschr. 49 Jg. Heft 2, 81-86 (1971)
- 19) Paloheimo, J.A., v. Essen, R., Klemola, E., Kääriäinen,
L., Siltanen, P. :
Subclinical Cytomegalovirus Infections and Cytomegalo-
virus Mononucleosis after Open Heart Surgery.
Am.J.Cardiol. 22, 624-630 (1968)

- 20) Perillie, P.E., Glenn, W.W.L. :
Fever, Splenomegalie, Lymphocytosis and Eosinophilia.
Yale J.Biol. & Med 34, 625-628 (1962)
- 21) Prince, A.M., Smuzness, W., Millian, S.J., David, D.S. :
A Serologic Study of Cytomegalovirus Infections Associated
with Blood Transfusions.
New Engl.J.Med. Vol.284 No.20, 1125-1130 (1972)
- 22) Reyman, T.A. :
Postperfusion Syndrome : Review and Report of 21 Cases.
Am.Heart J. 72, 116-123 (1966)
- 23) Seaman, A.J., Starr, A. :
Febrile Postcardiotomy Lymphocytic Splenomegalie :
New Entity.
Am.Surg. 156, 956-960 (1962)
- 24) Smith, D.R. :
Syndrome Resembling Infectious Mononucleosis after
Open Heart Surgery.
Brit. Med.J. 1, 945-948 (1964)
- 25) Stern, H. :
Cytomegalovirus and EB - Virus Infections of the Liver :
Brit.Med.Bull. Vol.28 No.2, 180-185 (1972)
- 26) Stevens, D.P., Barker, L.F., Ketcham, A.S., Meyer, H.M. :
Asymptomatic Cytomegalovirus Infection following Blood
Transfusion in Tumor Surgery.
J.Am.Ass. Vol.211 No.8, 1341-1344 (1970)

- 27) Subramanian, V., Lowman, J.T., Gans, H. :
Effect of Extracorporeal Circulation on Reticuloendo-
thelial Function.
Arch.Surg. 97, 330-335 (1968)
- 28) Wheeler, E.O., Turner, J.D., Scannel, J.G. :
Fever, Splenomegalie and Atypical Lymphocytes :
Syndrome Observed after Cardiac Surgery Utilizing
Pump Oxygenator.
New Engl.J.Med. 266, 454-456 (1962)

Herrn Prof.Dr.O.Goetz gilt mein besonderer Dank für die Bereitstellung des interessanten Themas und die fachliche Beratung bei der Abfassung dieser Arbeit.

Auch bei Herrn Dr.P.Peller möchte ich mich für das freundliche Entgegenkommen bei der Arbeit im Labor bedanken.

Mein Dank gilt auch Fräulein Kupfer und Fräulein Nickel für die freundliche technische Hilfe.

Die Untersuchungen wurden durch eine Sachbeihilfe der Friedrich-Baur-Stiftung gefördert.

Lebenslauf

Am 25. Dezember 1948 wurde ich in Memmingen als Sohn des Arztes Dr.med. Max Frankenberger und seiner Ehefrau Amalie,geborene Jaeßlen, geboren. Ich besuchte die Volksschule in Memmingen von 1955 - 57 und in Garmisch - Partenkirchen von 1957 - 59. Anschließend trat ich in das " Werdenfels - Gymnasium " in Garmisch - Partenkirchen ein. Im Juli 1968 schloß ich dort meine Schulausbildung mit dem Abitur ab. Im Wintersemester 1968/69 begann ich an der Ludwig - Maximilians - Universität in München das Studium der Medizin. Im Frühjahr 1971 legte ich dort das Physikum ab. Am 20. Juni 1974 beendete ich das Studium der Medizin an der gleichen Universität mit dem Staatsexamen. Ab Juli 1974 arbeitete ich am Kreiskrankenhaus Leutkirch und ab November 1974 am Kreiskrankenhaus Ehingen als Medizinalassistent.

